

Kylbehandling vid hjärtinfarkt

or

to cool or not to cool

Cardiology Update
Nice 8 oktober 2010

Matthias Götberg

Kliniken för kranskärlssjukdom
Skånes Universitetssjukhus
Lunds Universitet



Översikt

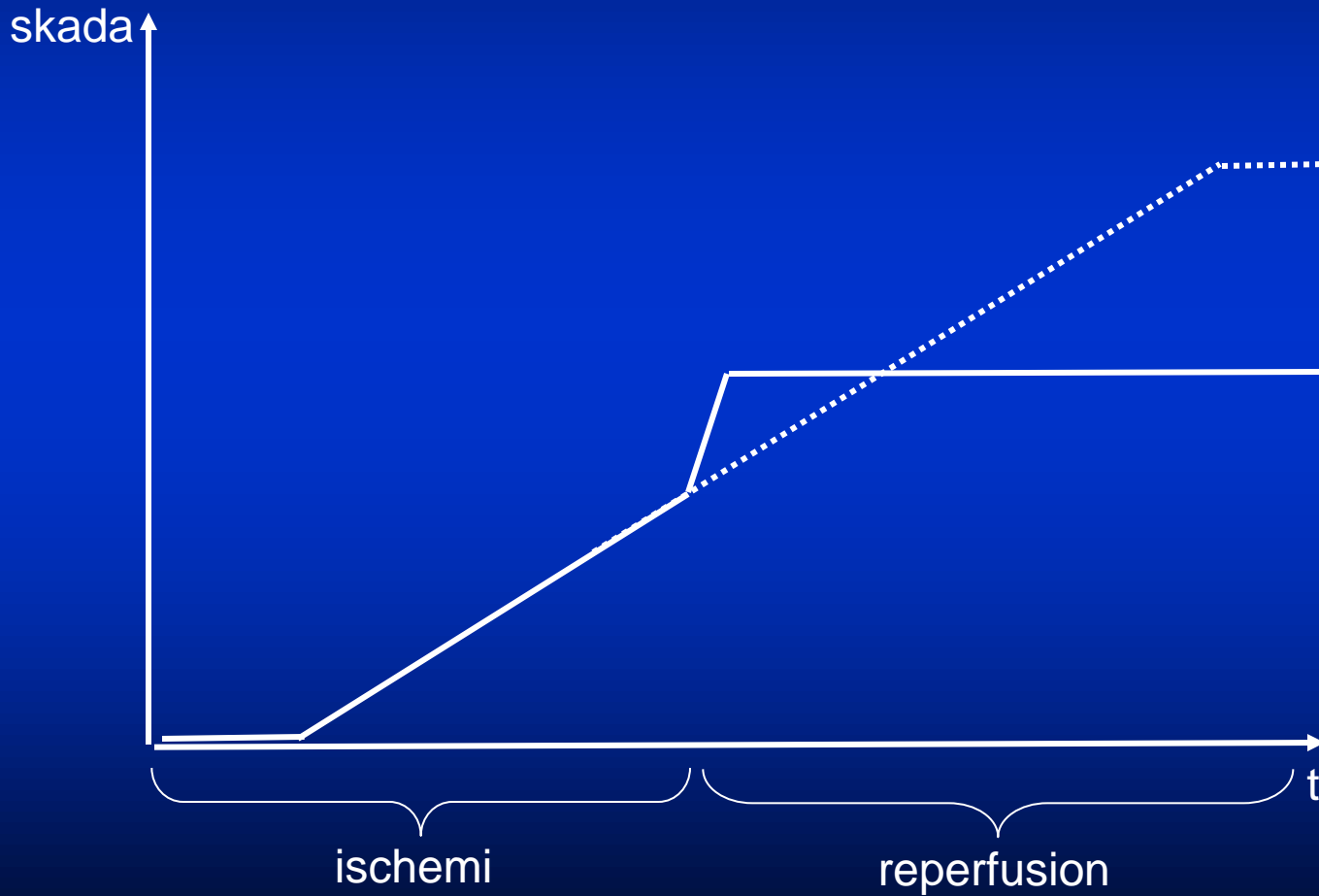
Introduktion - Reperfusionsskada

Bakgrund - Hypotermi och kardioprotektion

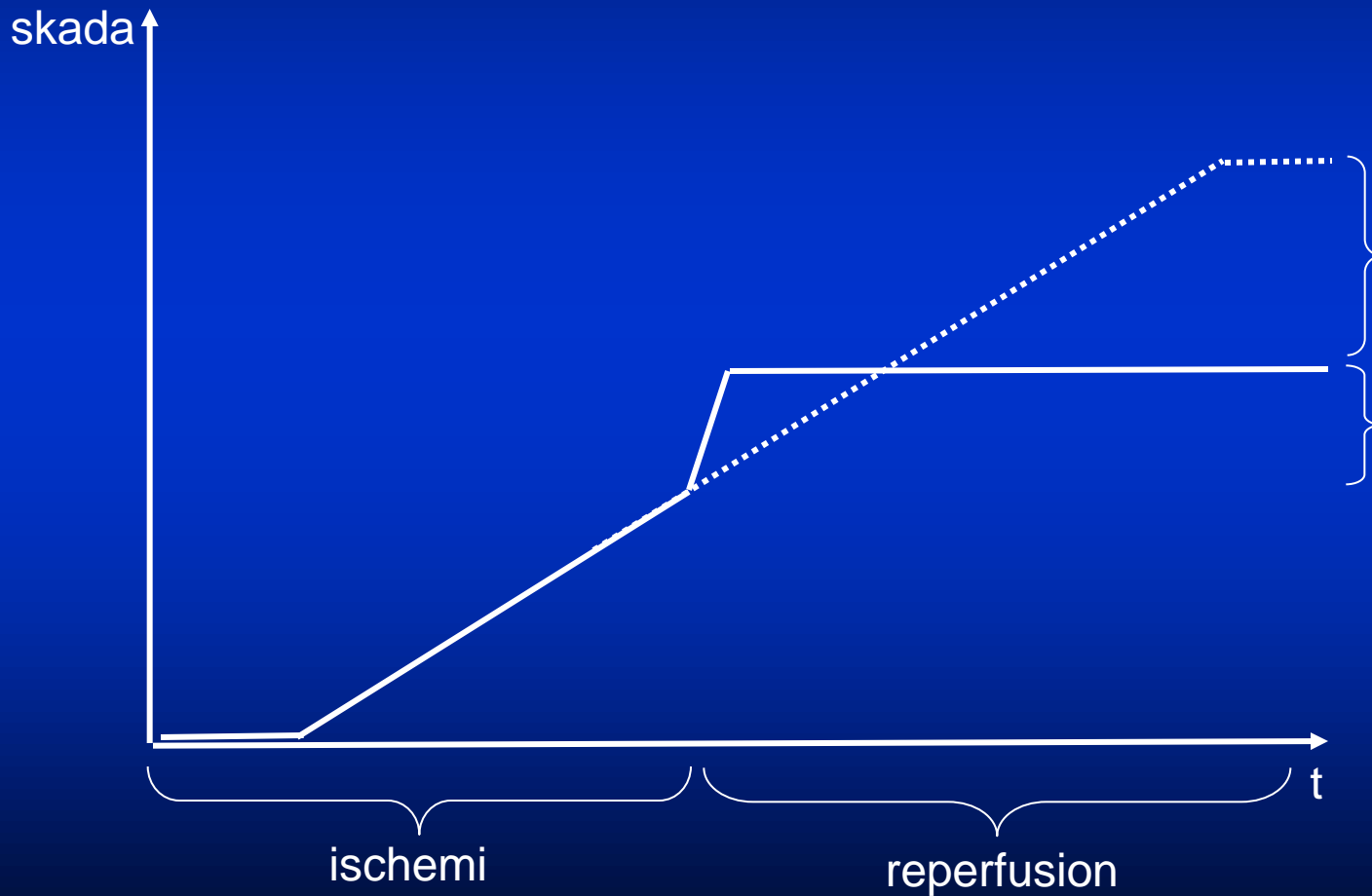
Hypotermi - Ny potential i “gammal” metod



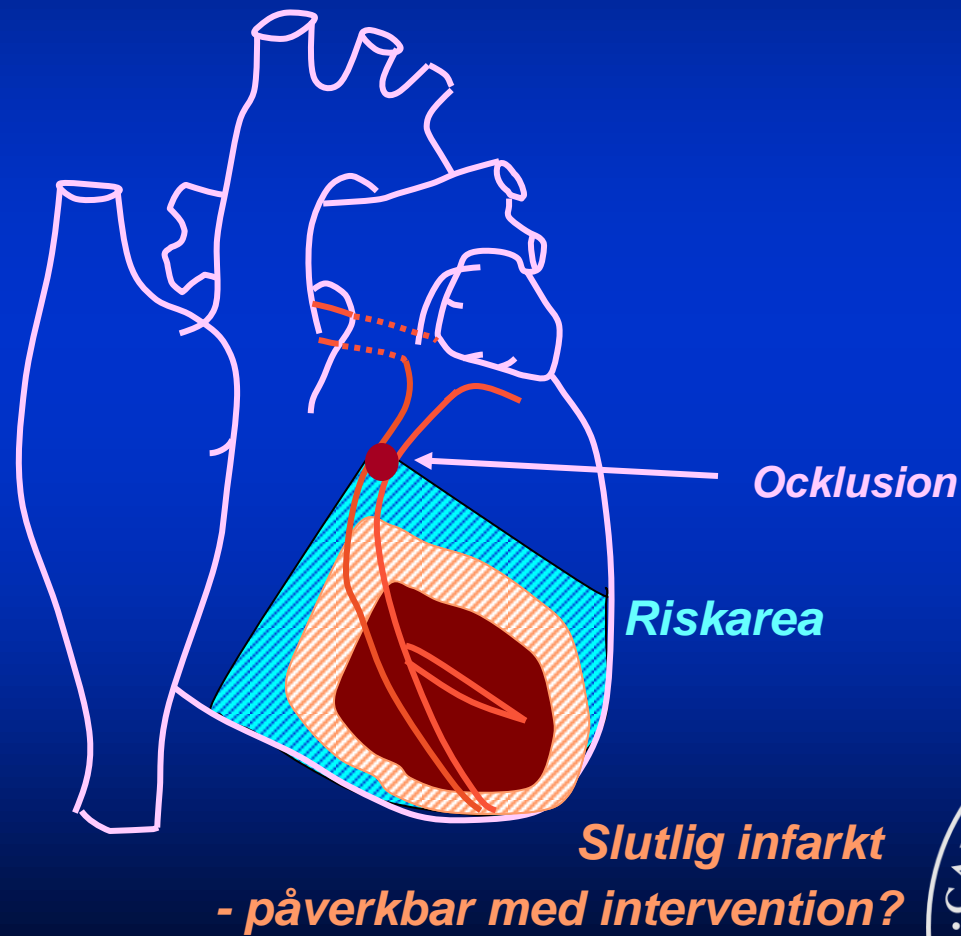
Ischemi/reperfusionsskada



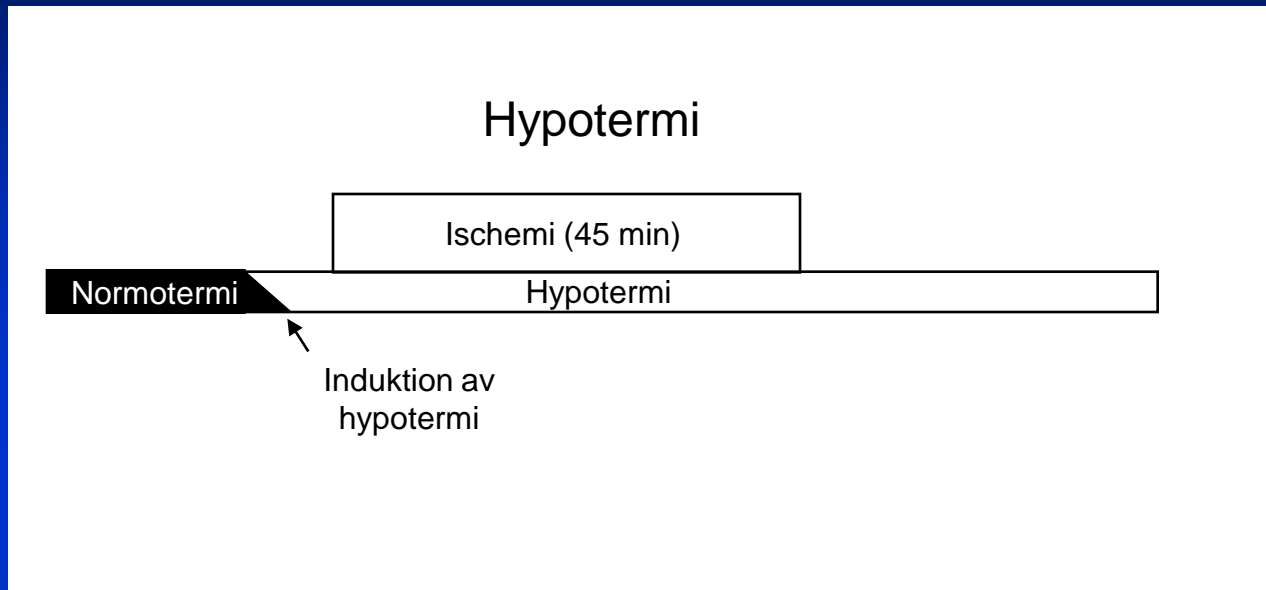
Ischemi/reperfusionsskada



Kan vi skydda hjärtat vid akut hjärtinfarktinfarkt?



Bakgrund hypotermi



Infarktstorlek

| | |
|-------|-----|
| 35° C | 0% |
| 36° C | 20% |
| 37° C | 40% |
| 38° C | 60% |
| 39° C | 80% |

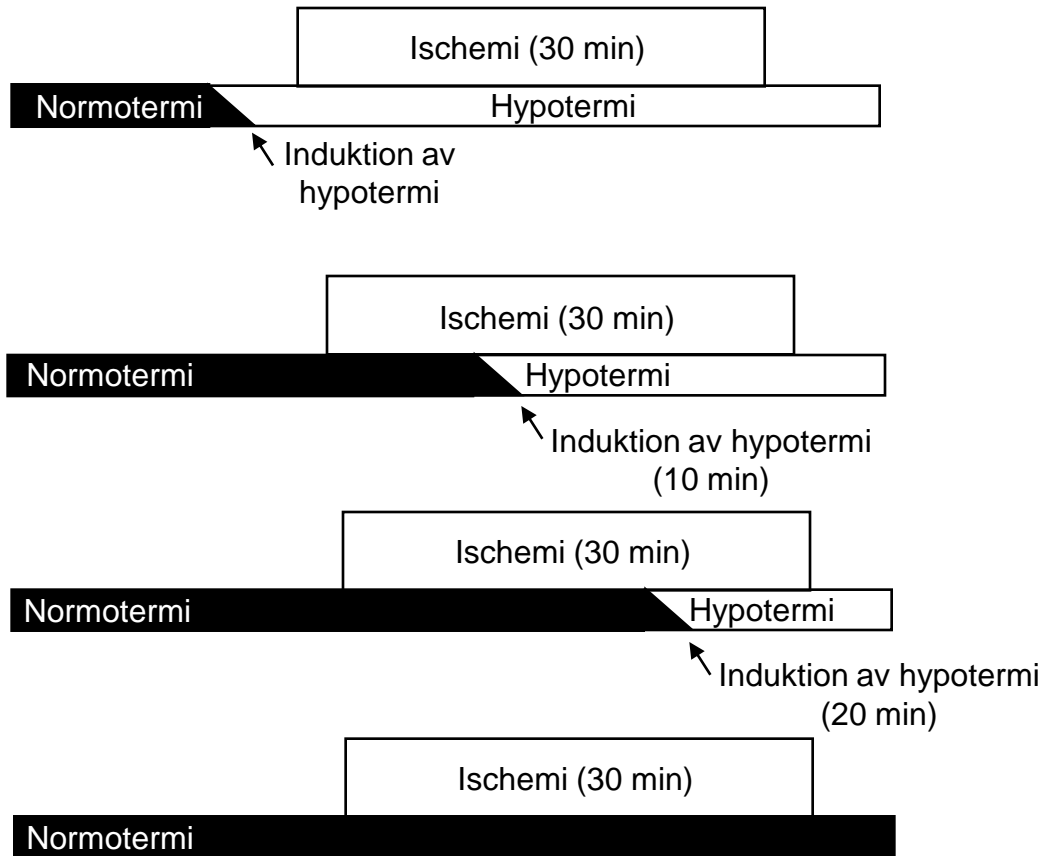
Open chest modell - kanin
Extern kylning

Duncker et al. 1996 (*Am J Physiol* 270, H1189)

Slutsatser: a) hypotermi innan ischemi skyddar hjärtat
b) lägre temperatur = mindre infarktstorlek



Bakgrund hypotermi



Open chest modell - kanin
Kylning av blodet
(32°C)

Miki et al. 1998 (*Basic Res Cardiol* 93, 372)

Infarktstorlek:

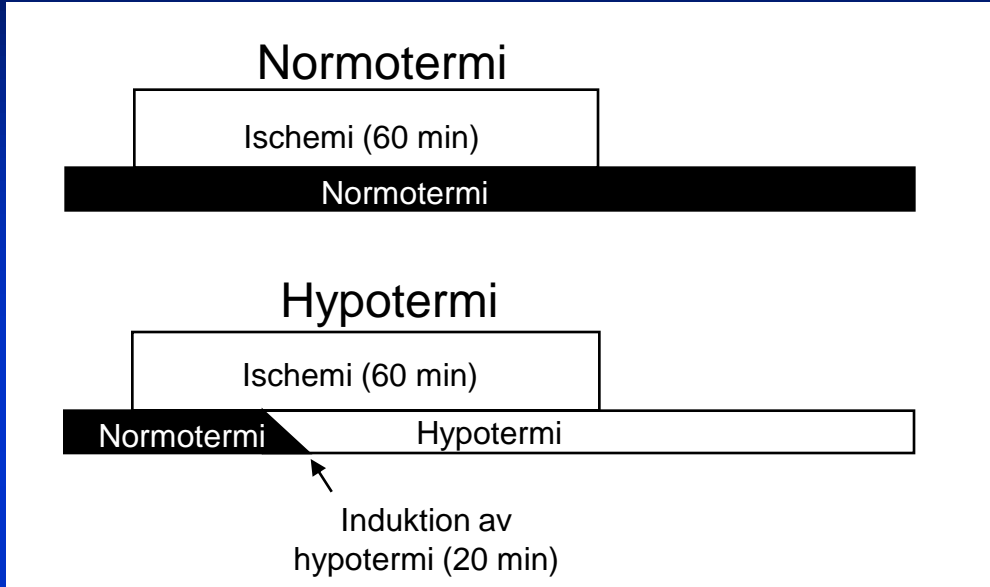
| | |
|--------------------------|-----|
| Hypotermi innan ischemi | 4% |
| Hypotermi 10 min ischemi | 8% |
| Hypotermi 20 min ischemi | 22% |
| Normotermi | 37% |

Slutsats:

Tidigare induktion av hypotermi = mindre infarktstorlek



Bakgrund hypotermi



Open chest modell – gris
Endovaskulär kylning

Dae, et al. 2002

(*Am J Physiol Heart Circ Physiol* 282:H1584-91).

Infarktstorlek:

Hypotermi e 20 min ischemi 11%

Normotermi 45%

Slutsats:

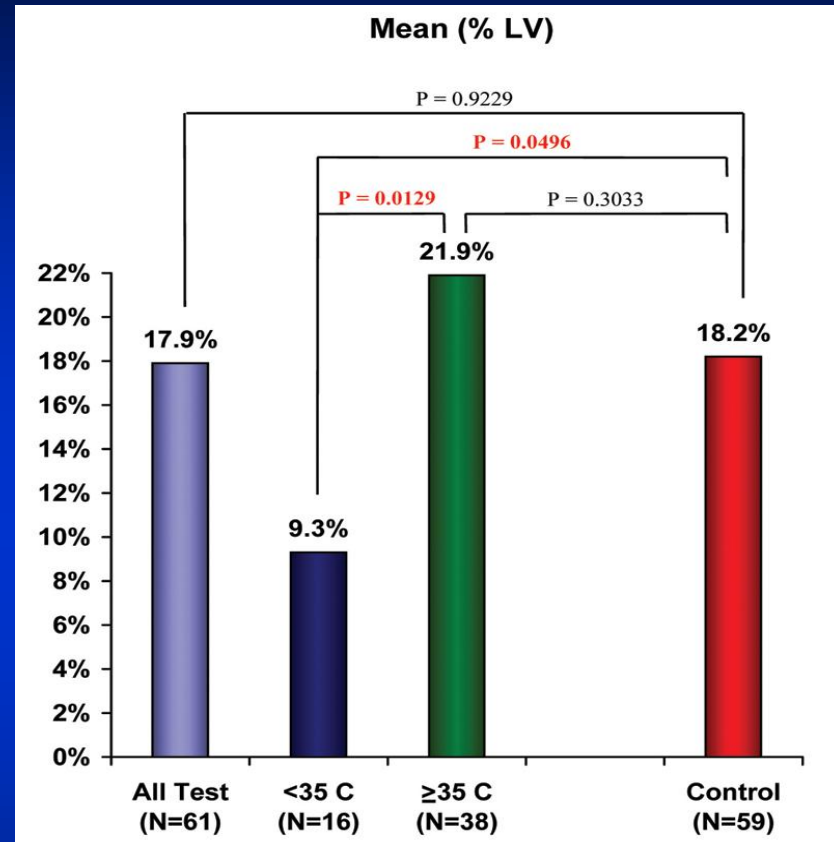
Induktion av hypotermi under ischemi = mindre infarktstorlek



Bakgrund hypotermi-kliniska studier

COOL-MI (325 patients)

Endovaskulär kylning
VS
Normoterma
kontroller

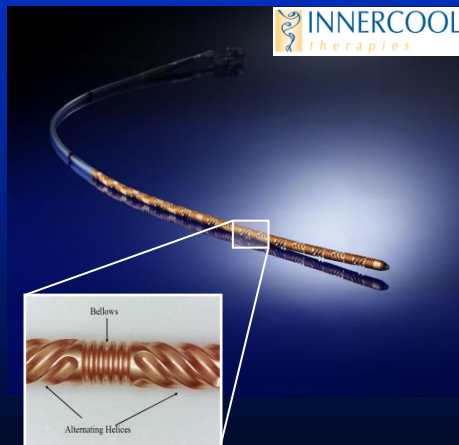
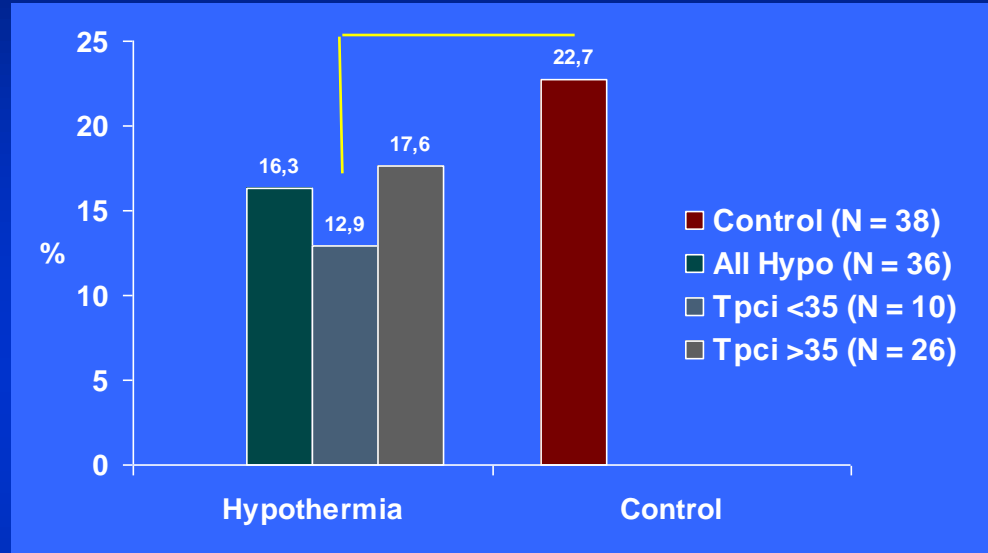


Bakgrund hypotermi-kliniska studier

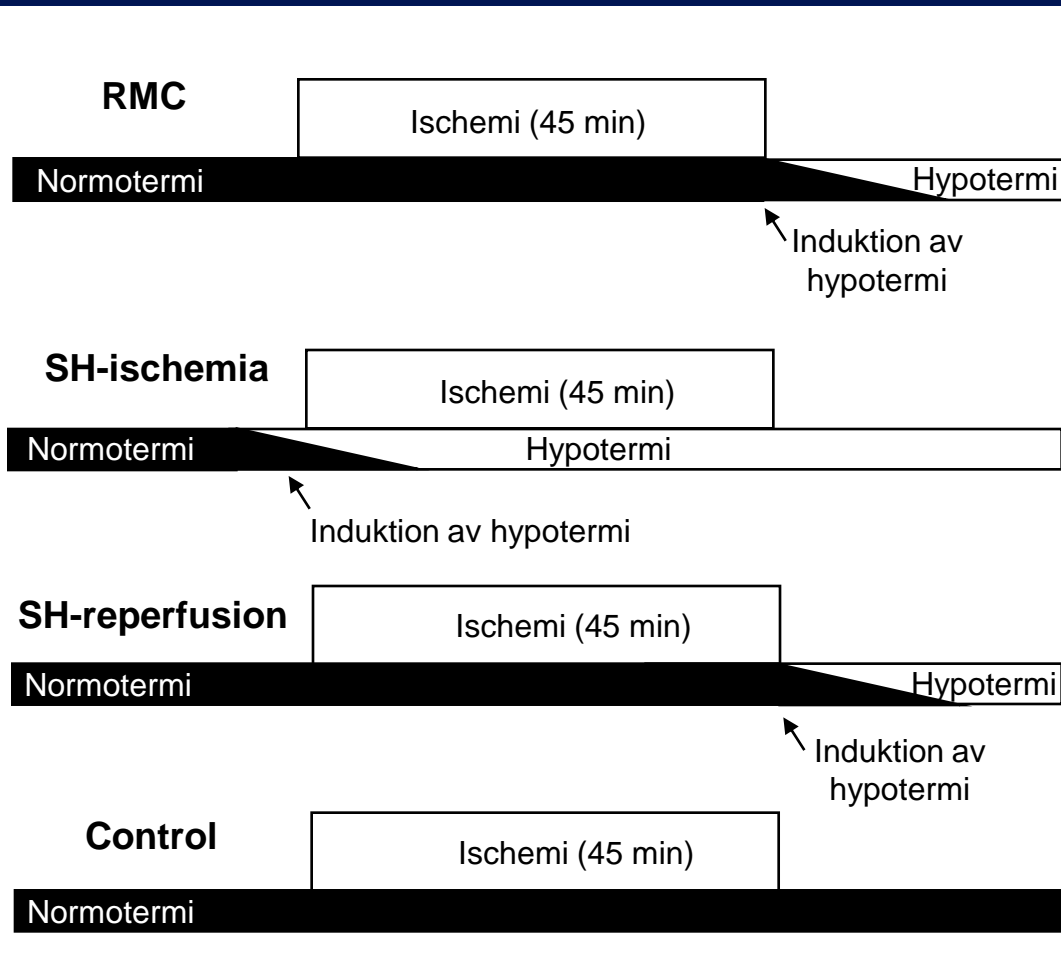
ICE-IT (228 patients)

Endovaskulär kylning
vs
Normoterma
kontroller

P = 0.09 (43% reduction)



Bakgrund hypotermi



Closed chest modell - gris
Kylning av blodet
Maeng et al. 2006 (*Basic Res Cardiol* 101:61)

Infarktstorlek: (IS/AAR)

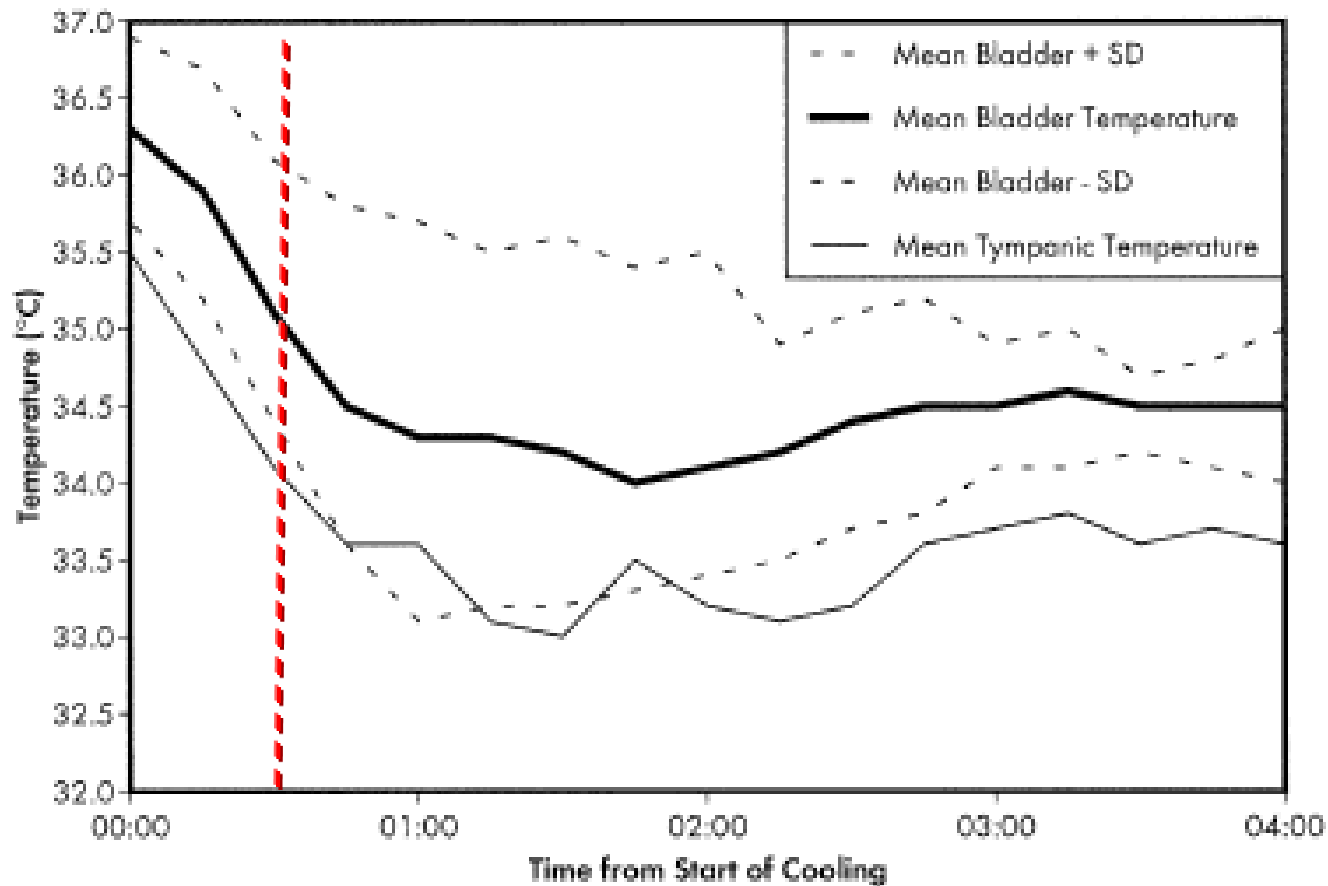
| | |
|-----------------------|------------|
| RMC | 71% |
| SH-ischemi | 9% |
| SH-reperfusion | 63% |
| Control | 68% |

Slutsats:

**Induktion av hypotermi vid reperfusion =
Ingen reduktion av infarktstorlek**



Endovaskulär kylning (människa)



Kandzari et al Am J Cardiol 2004



Slutsatser hypotermi kardioprotektion

- Hypotermi innan ischemi = mindre infarktstorlek
- Hypotermi tidigt under ischemi = mindre infarktstorlek
- Hypotermi vid reperfusion = Ingen effekt på infarktstorlek

- Tidigare induktion av hypotermi = Bättre effekt av hypotermi
- Lägre temperatur = Bättre effekt av hypotermi

- 1-1.5h att kyla vakna patienter under 35°C med endovaskulär kylning



Frågeställningar

Är temp <35 C innan reperfusion nyckeln till framgång?

Hur nås en temp <35 C innan reperfusion?

Hur kyler vi den vakna patienten?

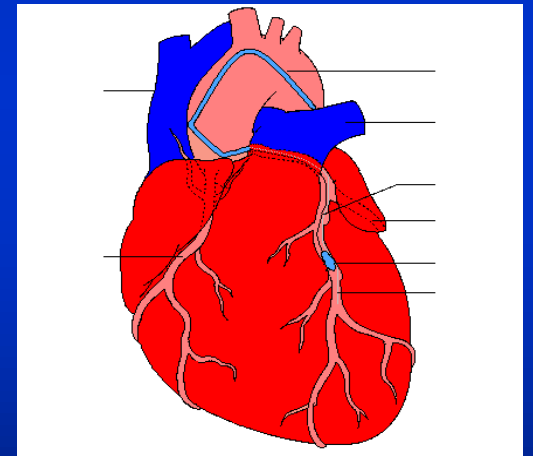
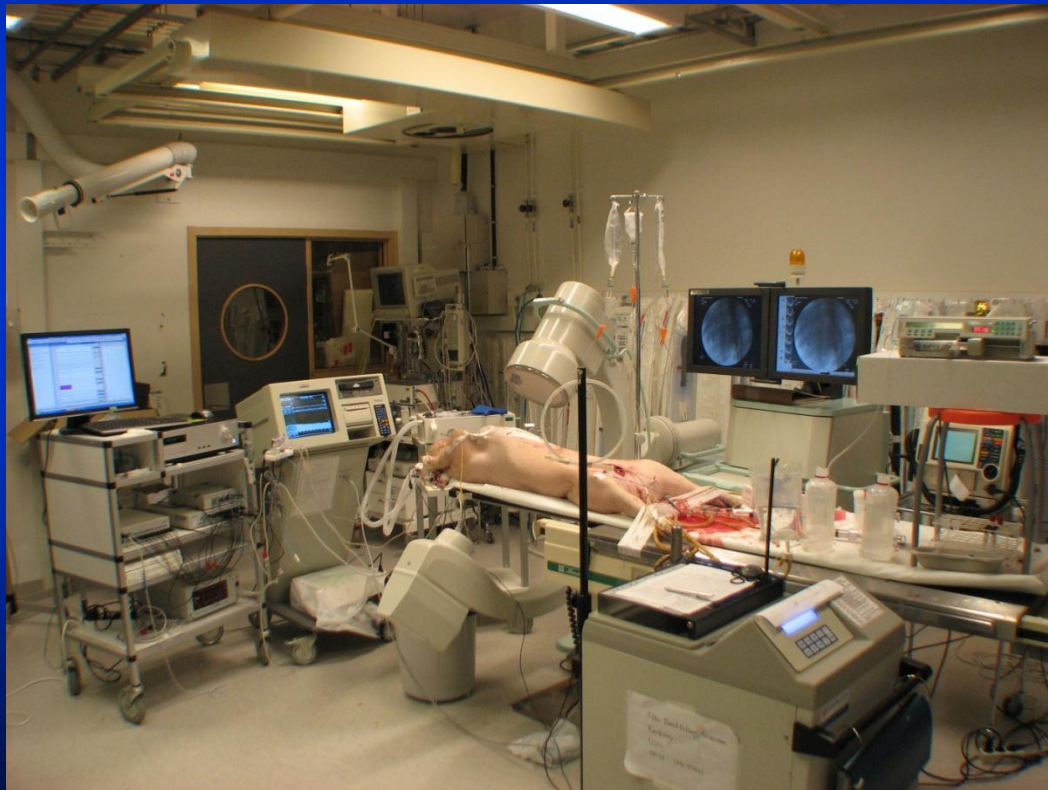


Gris-modellen

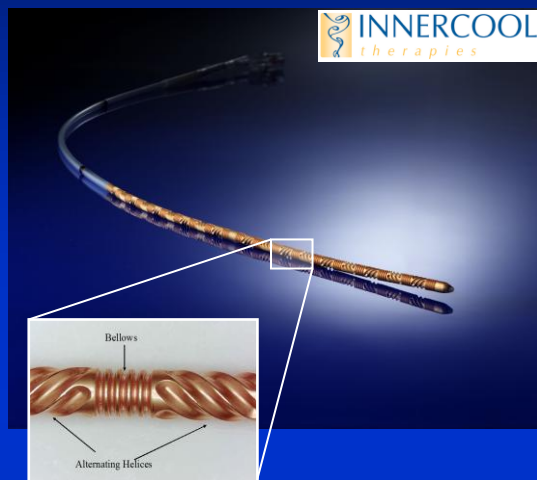
Closed chest modell

Kateterbaserad-minimalt peroperativt trauma

Röntgengenomlysning



Kombinationskylning



Endovaskulär kylkateter
14F (4,5mm) tjock



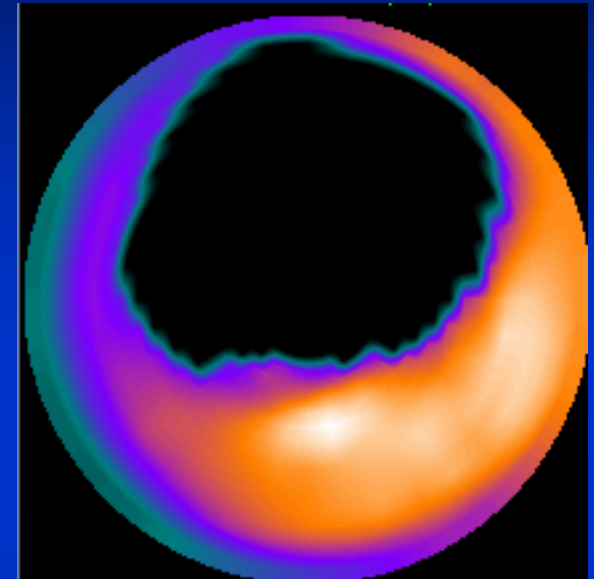
1000ml kall NaCl
Infunderas i v
med övertryck



SPECT



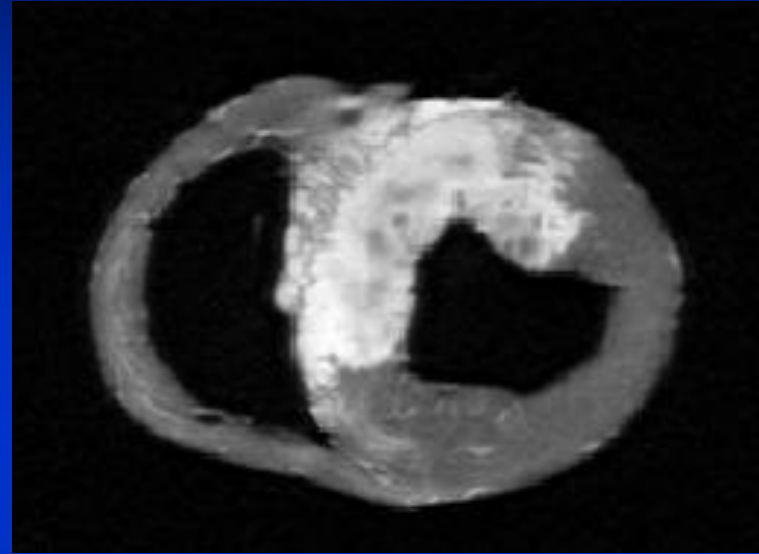
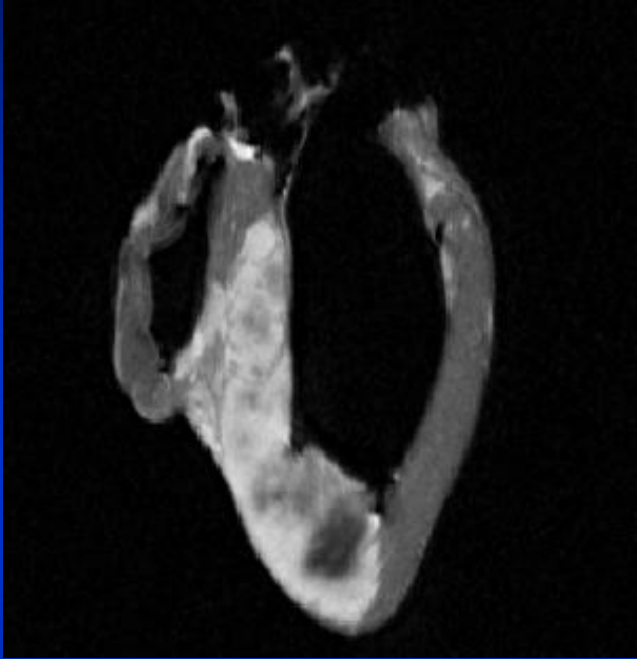
Mätning av riskarea (area at risk)



En typisk bull's eye bild av riskarean efter ocklusion av LAD



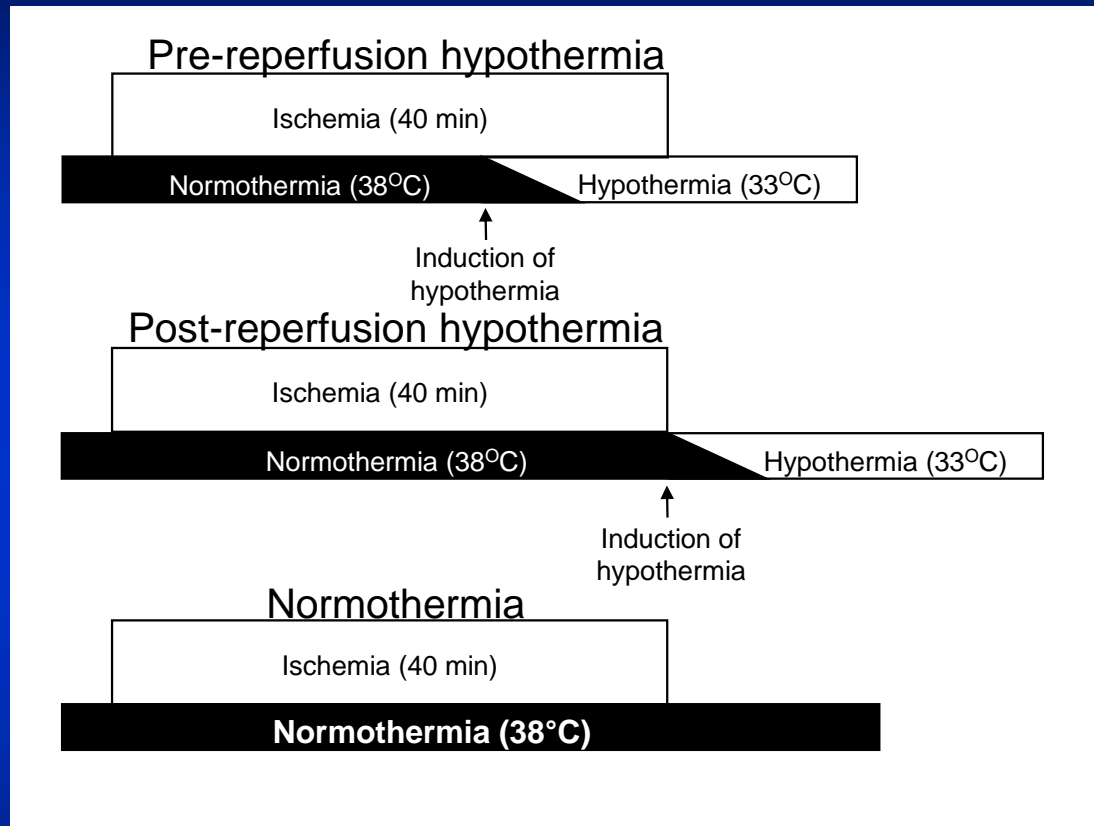
Infarktutvärdering ex-vivo MRI



En long axel och en kort axel ex-vivo
MRI bild av en stor framväggsinfarkt
Ex-vivo MRI: 0,5mm slice, (200 bilder/hjärta)



Experimentell studie hypotermi

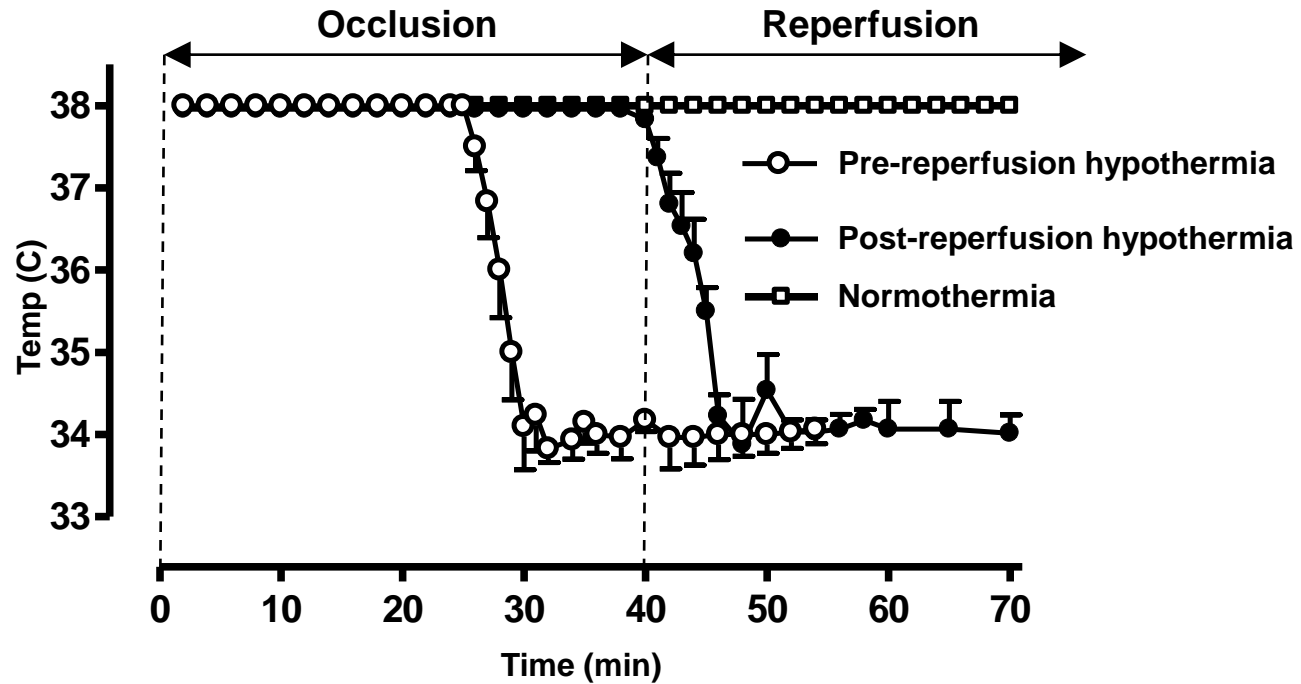


Götberg et al. BMC Cardiovasc Dis.
2008



Temperatur

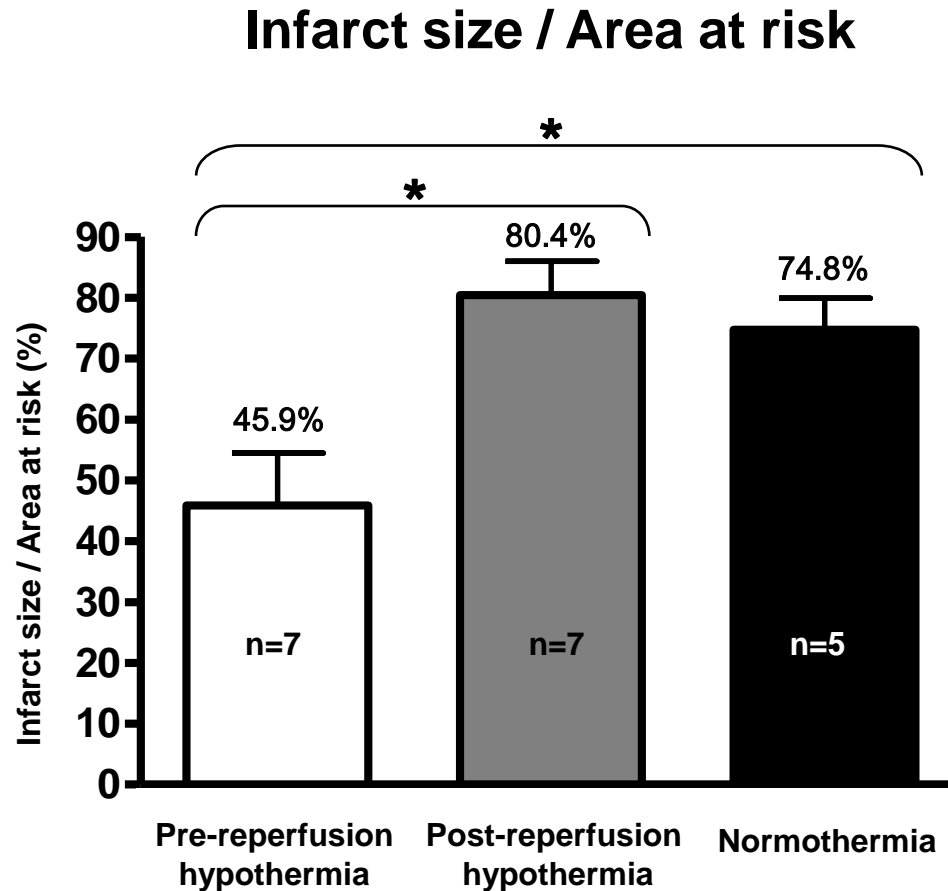
Core body temperature



5-10 min <35 C



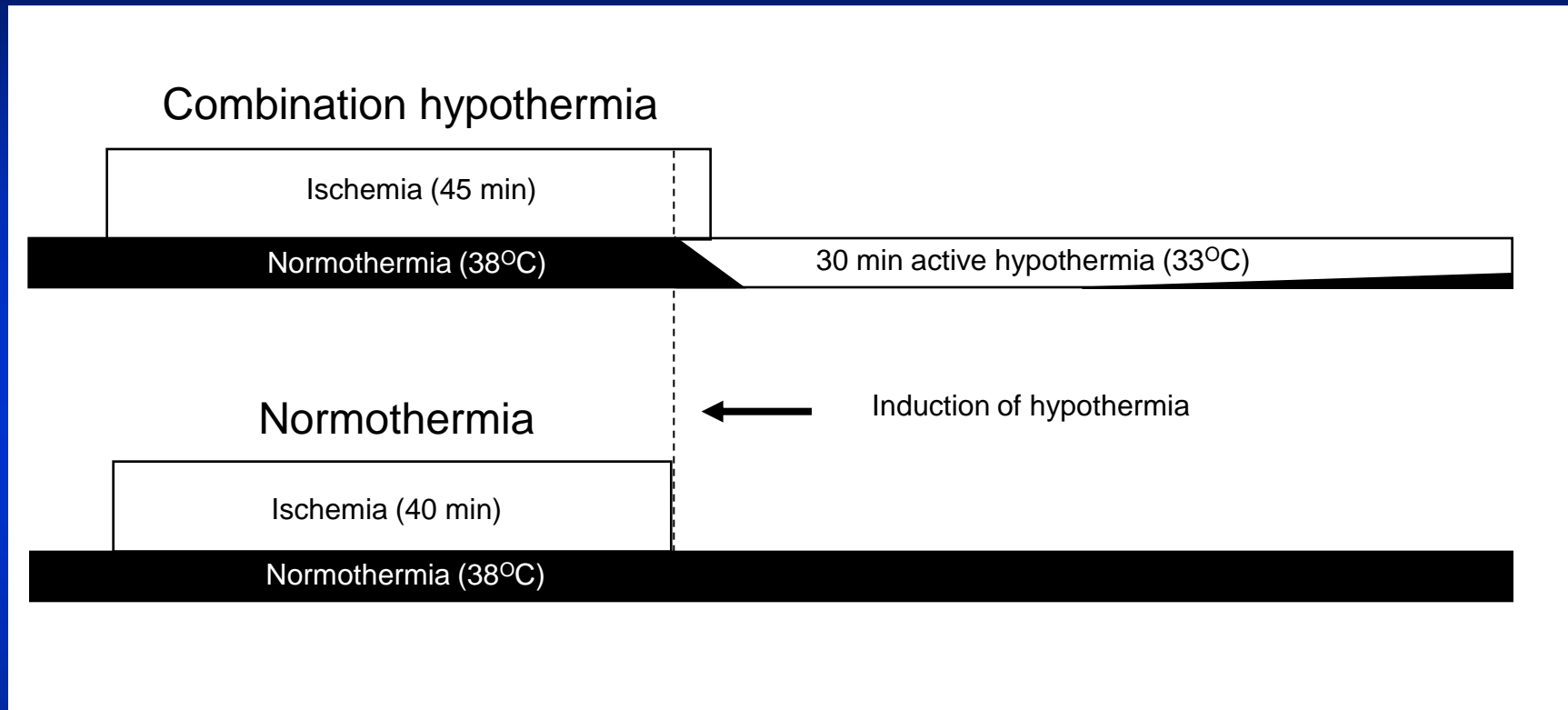
Infarktstorlek % AAR (MRI)



39% reduktion av infarktstorlek



Hypotermi - reperfusionsskada

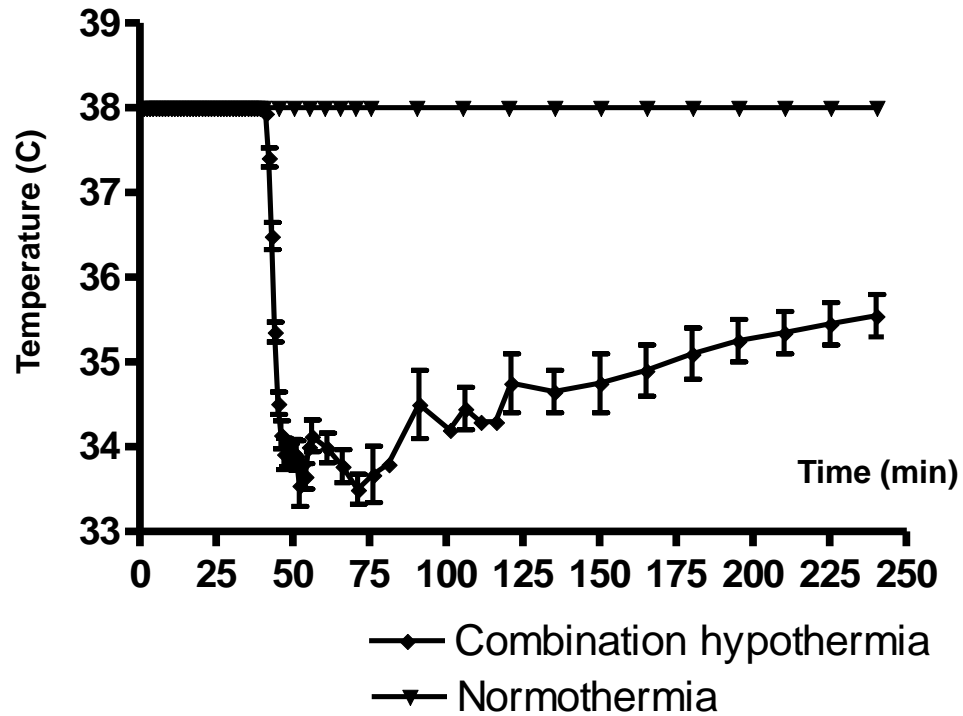


5 min förlängd ischemiduration

Götberg et al. Submitted

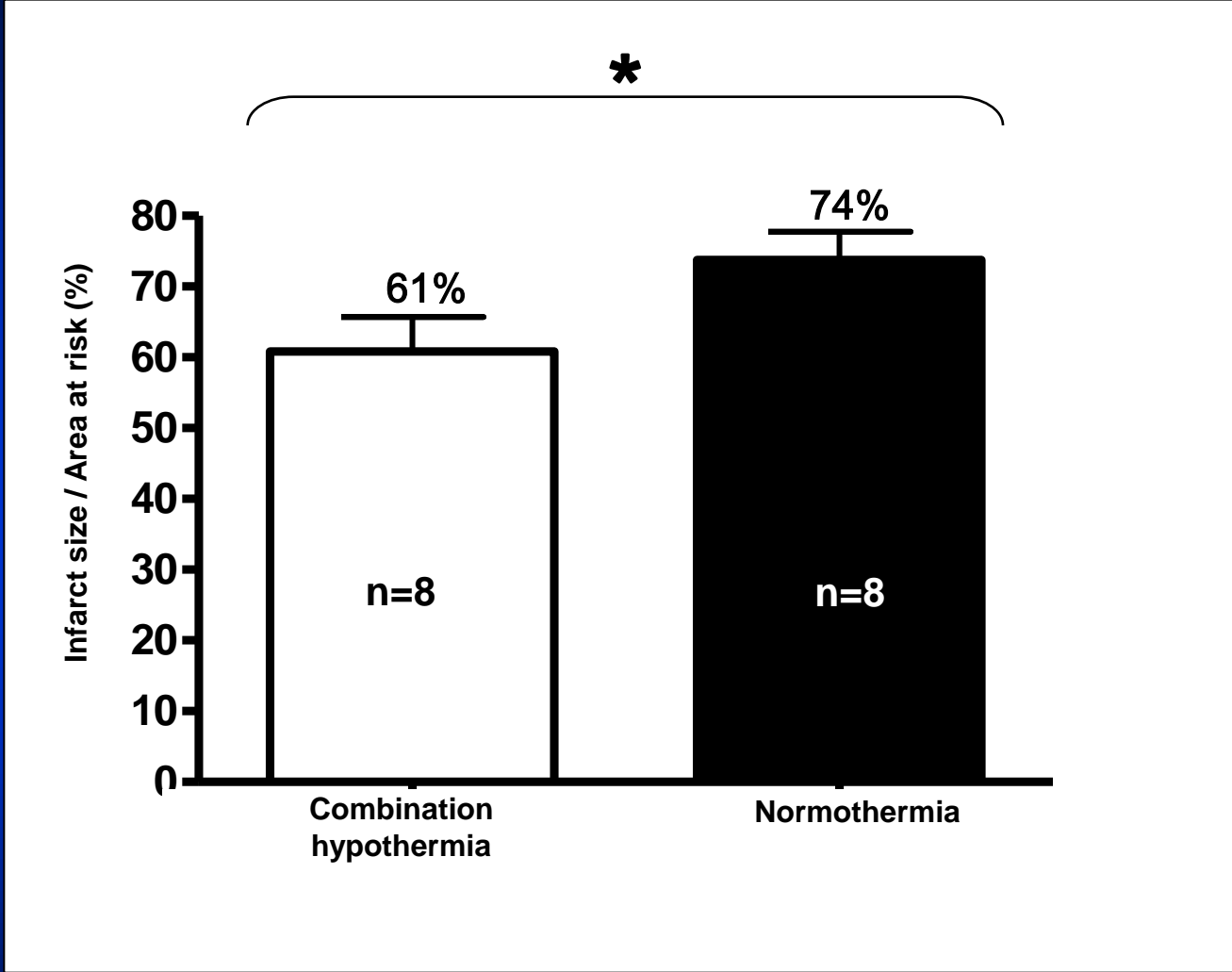


Hypotermi - reperfusionsskada



5 min < 35 C



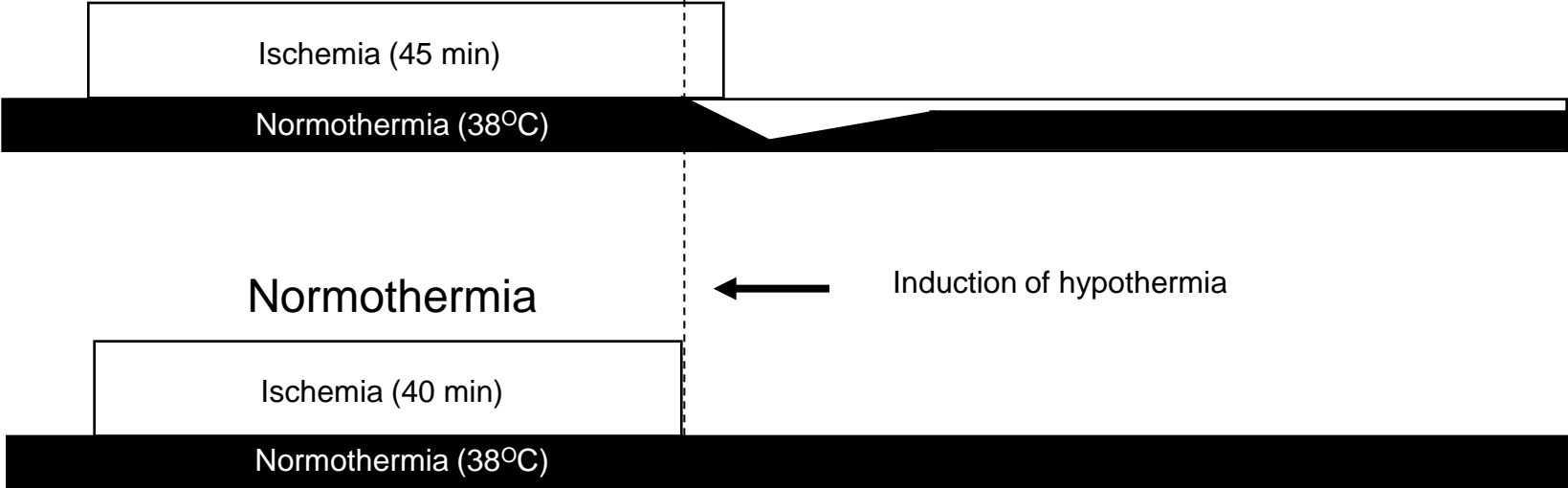


18% reduktion av infarktstorlek

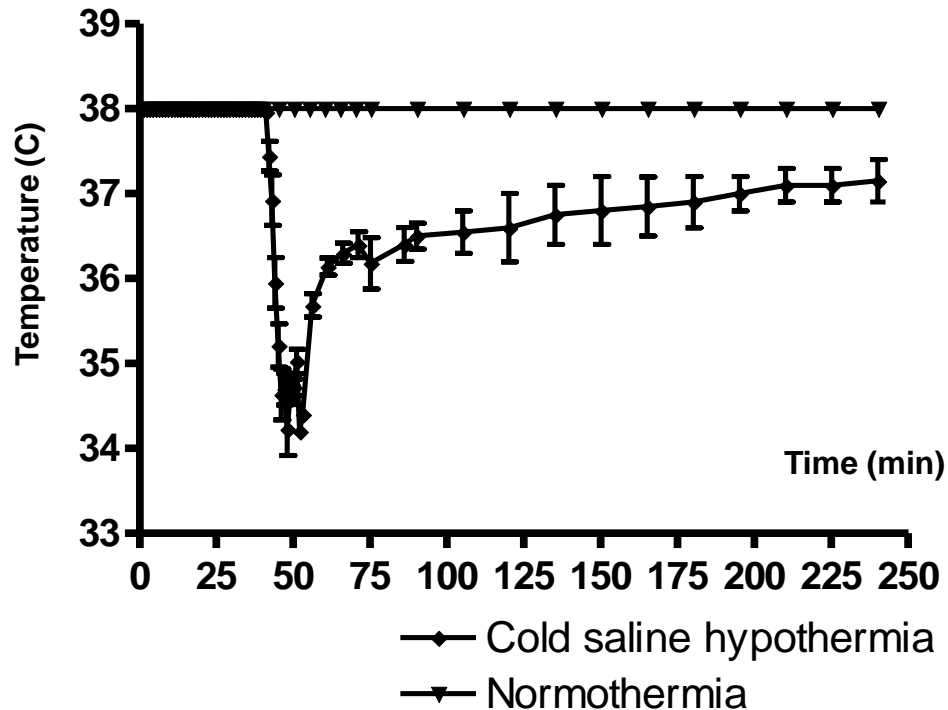


Kall koksalt

Cold Saline Hypothermia



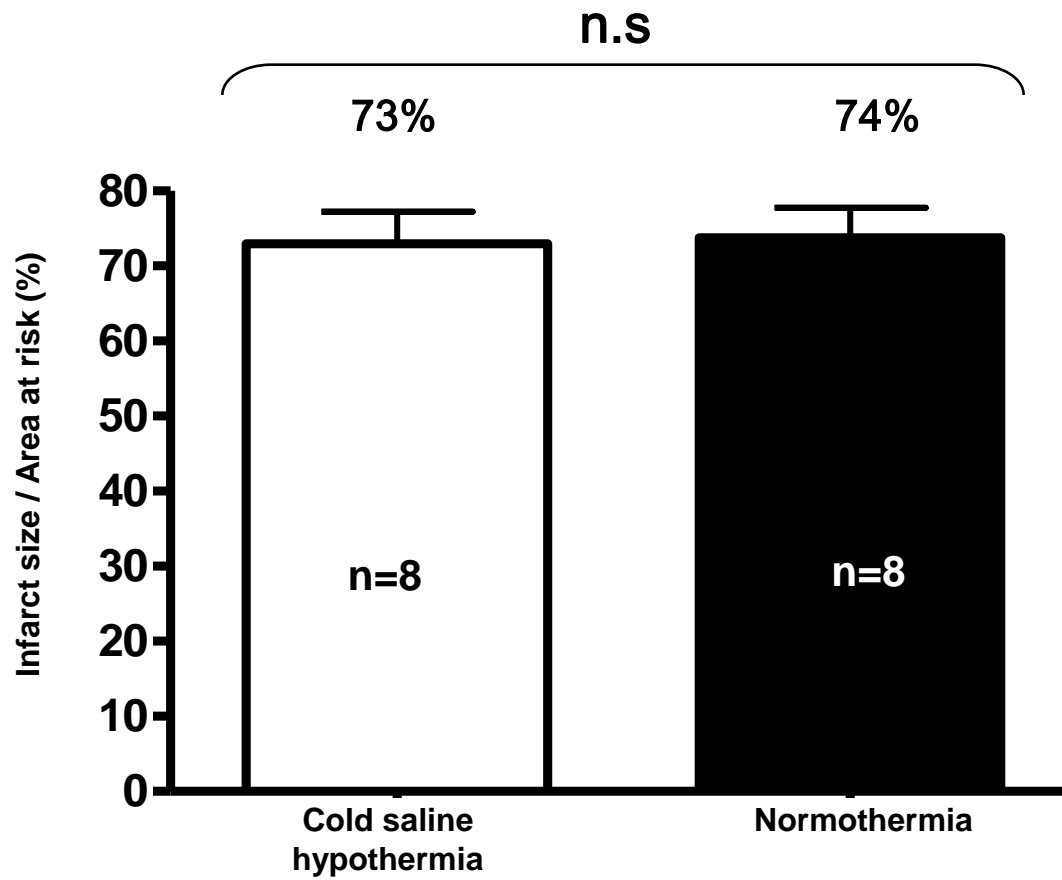
Kall koksalt



Snabb induktion av hypotermi
Snabb rebound

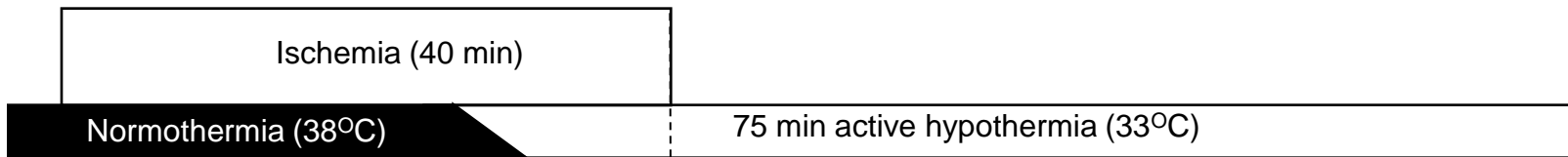


Kall koksalt

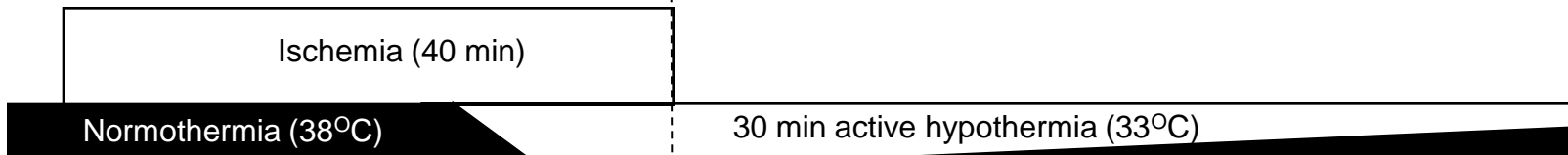


Förlängd hypotermi

Extended hypothermia



Shorter active hypothermia

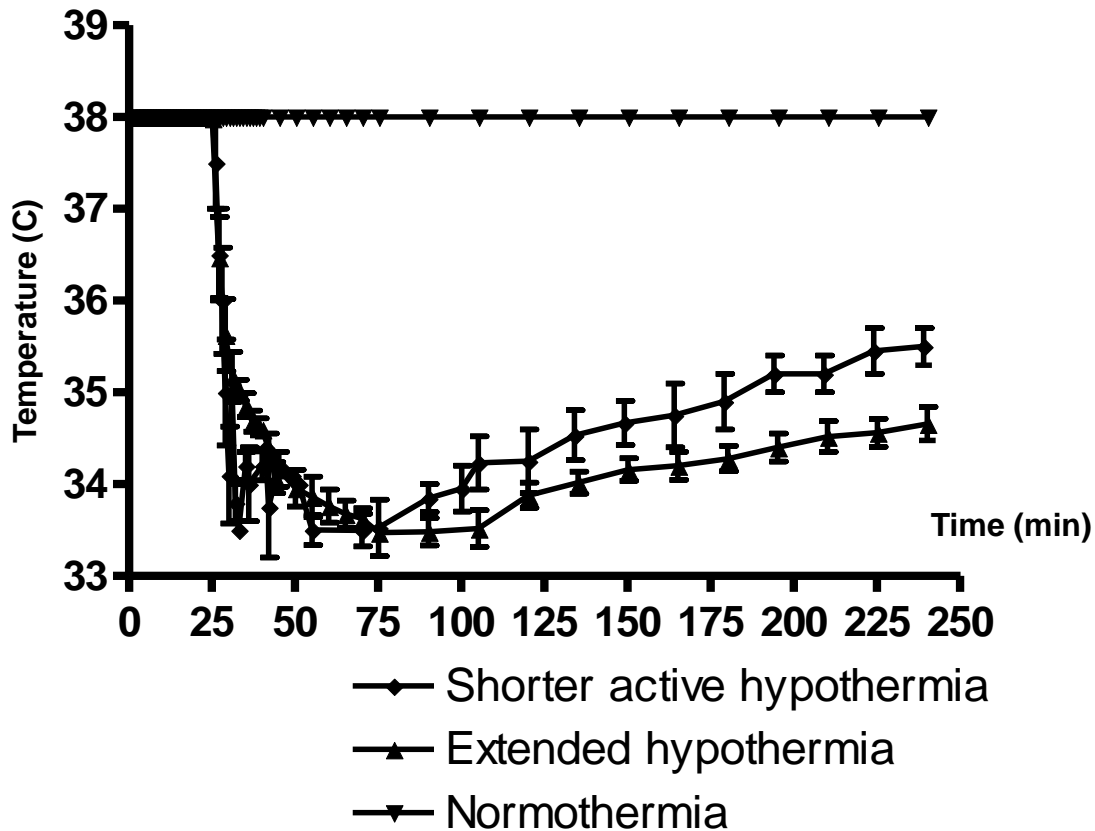


← Induction of hypothermia

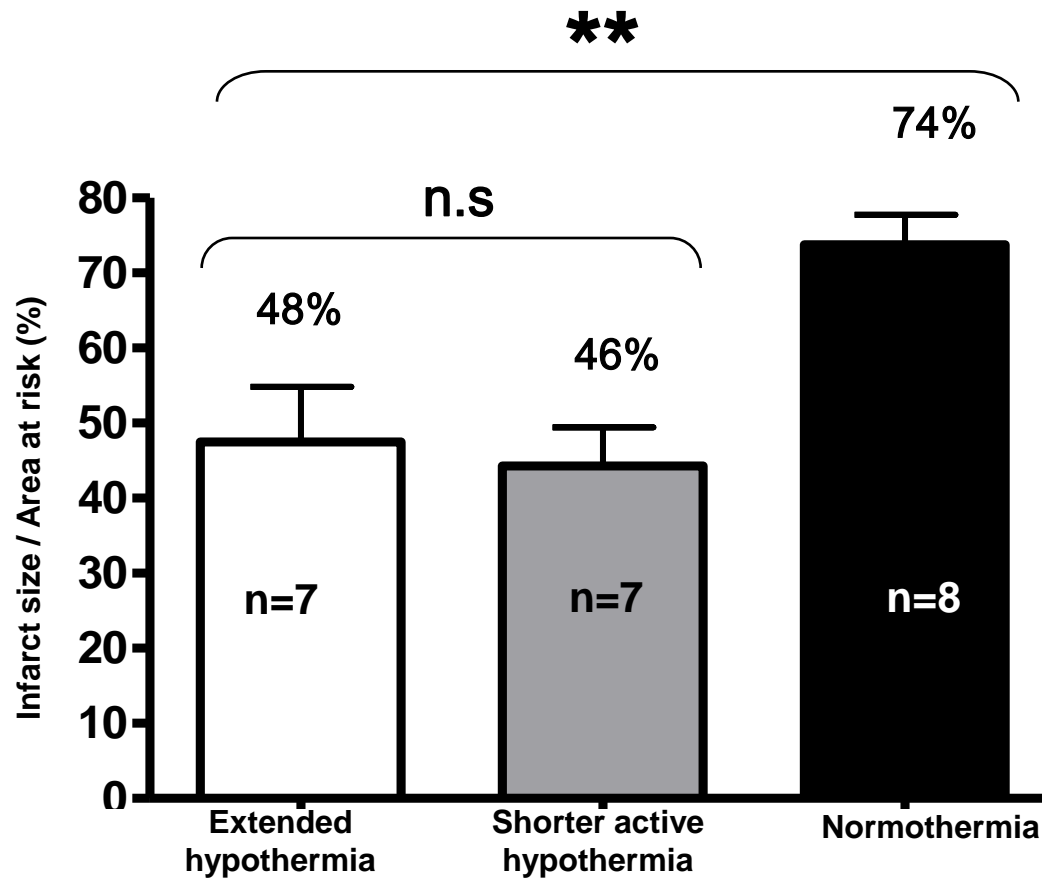
Normothermia



Förlängd hypotermi



Förlängd hypotermi



Slutsatser våra experimentella studier

Kombinationskylning → 5 min <35 C

Hypotermi innan reperfusion minskar infarktstorleken med ~ 40%

Trots förlängd ischemitid → minskad infarktstorlek

Hypotermi vid reperfusion minskar ej infarktstorlek

Kall koksalt räcker inte för att minska infarktstorlek

Förlängd hypotermi ingen additiv effekt



RAPID-MI-ICE

The Rapid Intravascular Cooling in Myocardial Infarction as Adjunctive to Percutaneous Coronary Intervention study

(Safety & Feasibility study in man)

- 20 patienter prospektivt randomiserade
- Anterior eller inferior STEMI
- <6h symptomduration
- Snabb infusion av 1-2 liter 4°C koksaltlösning
- Endovaskulär kylning med Philips InnerCool kylkateter påbörjas före coronarangiografi och fortsätter 3 h efter PCI
- CMR dag 4±2, infarct size/ myocardium at risk (T2 stir)

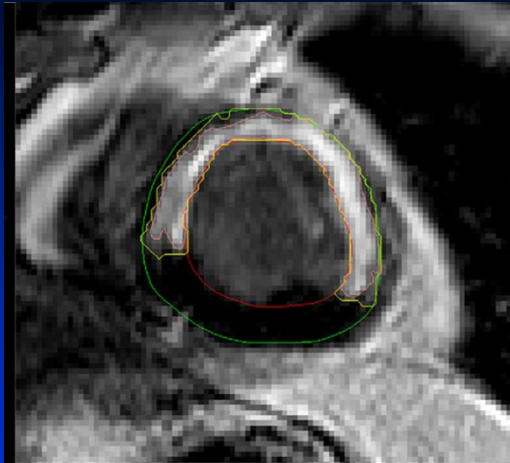
- Primära endpoints:
- Sekundär endpoint:

Safety and feasibility

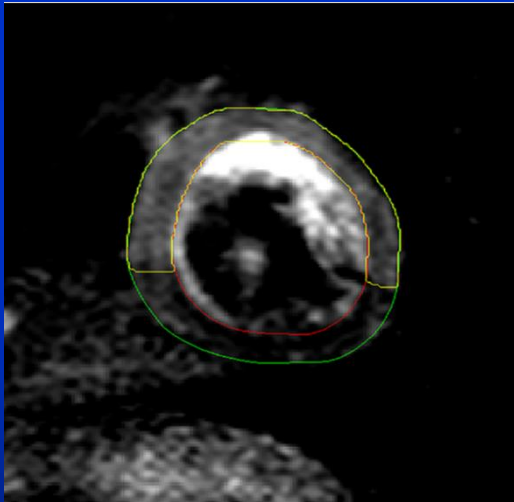
Minskad hjärtinfarktstorlek

Götberg et al
Circ. Cardiovasc Dis. 2010





Infarktutvärdering med MR



Riskareautvärdering med MR (T2-stir)

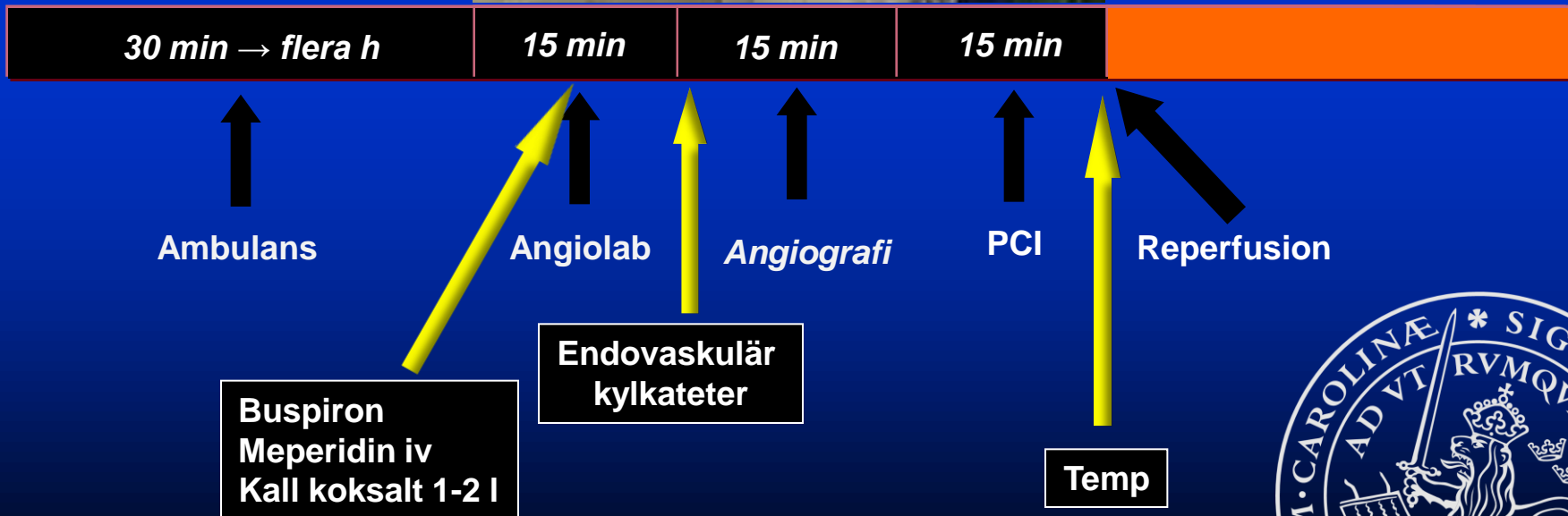
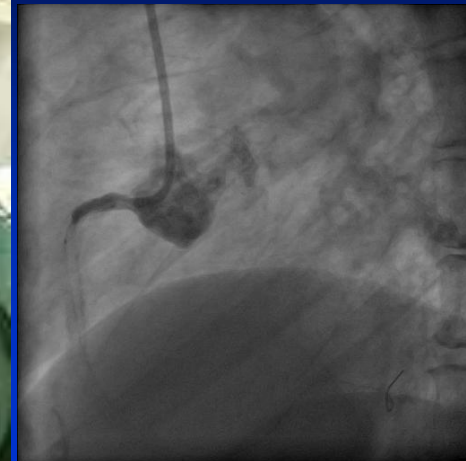
Validerad mot SPECT

MR-gruppen i Lund

M Carlsson et al, JACC Cardiovasc Imaging 2009



Timeline STEMI



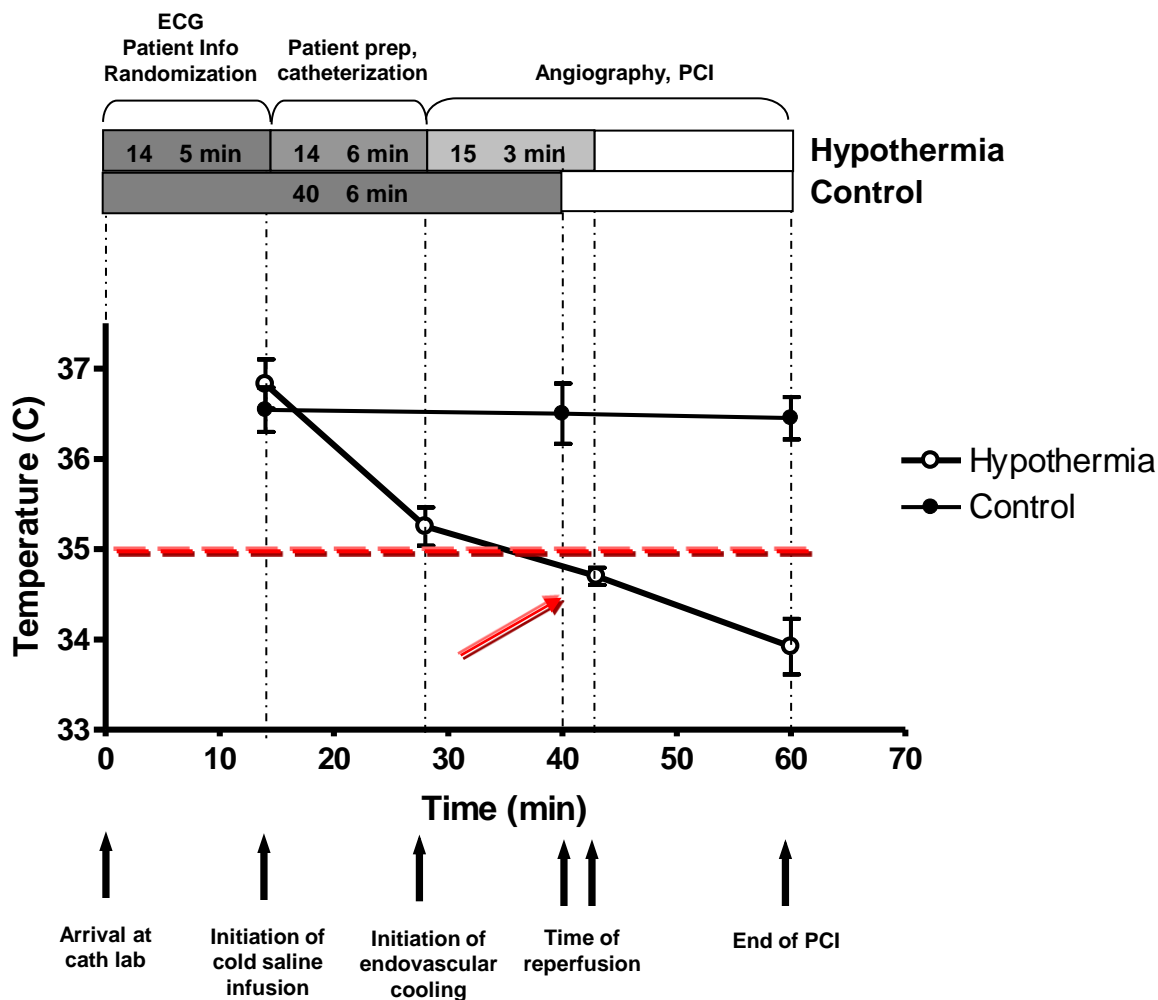
Kliniska och angiografiska data

| Variable | Hypothermia (n=9) | Control (n=9) | |
|--|-------------------|---------------|----|
| Age | 62 ± 10 | 58 ± 7 | NS |
| Women | 2 | 2 | NS |
| Hypertension | 3 | 2 | NS |
| Diabetes | 1 | 2 | NS |
| Infarct related artery | | | |
| LAD | 6 | 7 | NS |
| RCA | 3 | 2 | NS |
| Initial TIMI flow | | | |
| 0/1 | 7 | 8 | NS |
| 2/3 | 2 | 1 | NS |
| Onset of symptoms to reperfusion (min) | 174 ± 51 | 174 ± 62 | NS |
| Door-to-balloon time (min) | 43 ± 7 | 40 ± 6 | NS |
| Successful revascularization | 9 | 9 | NS |
| TIMI 3 flow post PCI | 9 | 9 | NS |
| Thrombectomy | 8 | 7 | NS |
| Abciximab | 6 | 6 | NS |
| Bivalirudin | 3 | 3 | NS |

*En patient från varje grupp
exkluderades ifrån studien av tekniska skäl*



Feasibility



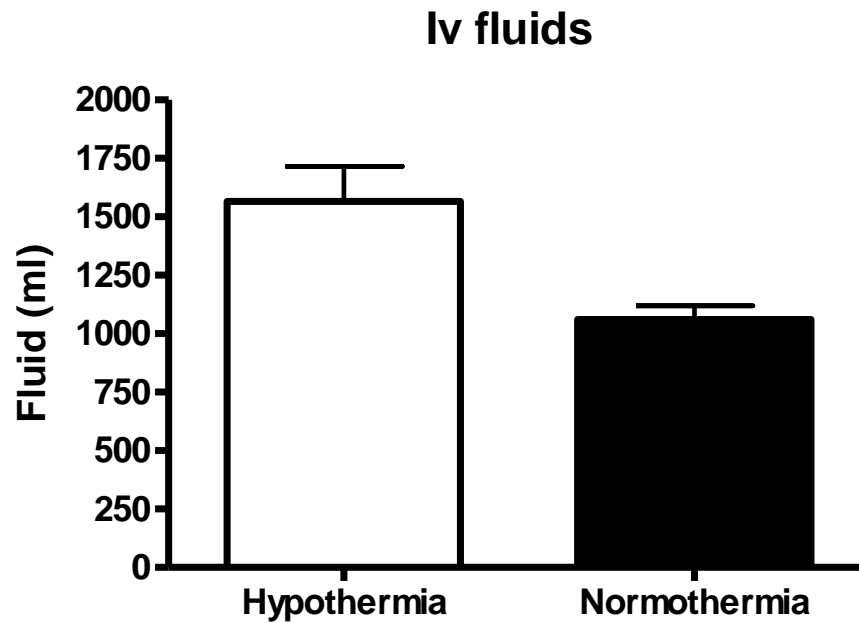
*3 min förlängd
procedur innan
reperfusion*

*Temp: $34.7 \pm 0.3^\circ\text{C}$
vid reperfusion*

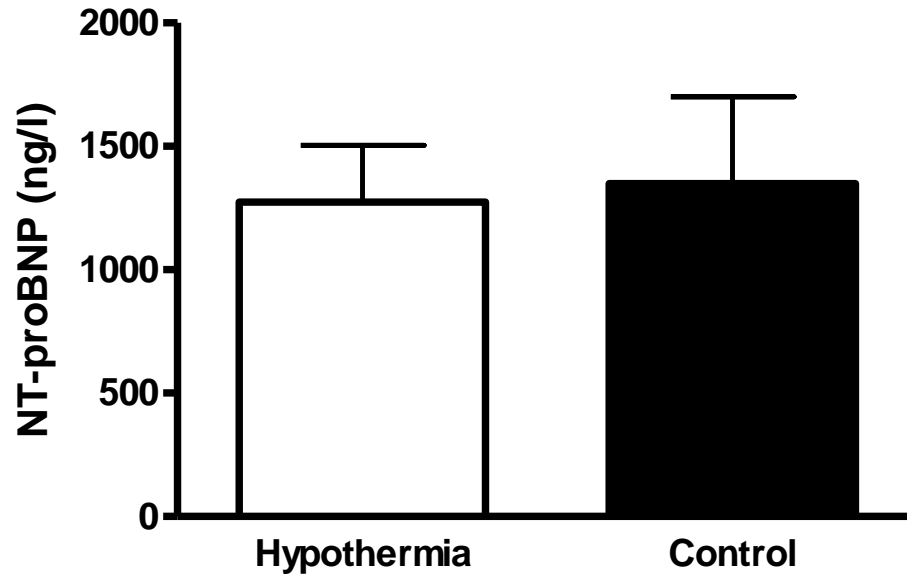
*Alla patienter når
temp $<35^\circ\text{C}$ innan
reperfusion*



Intravenös vätska



NT-proBNP dag 1

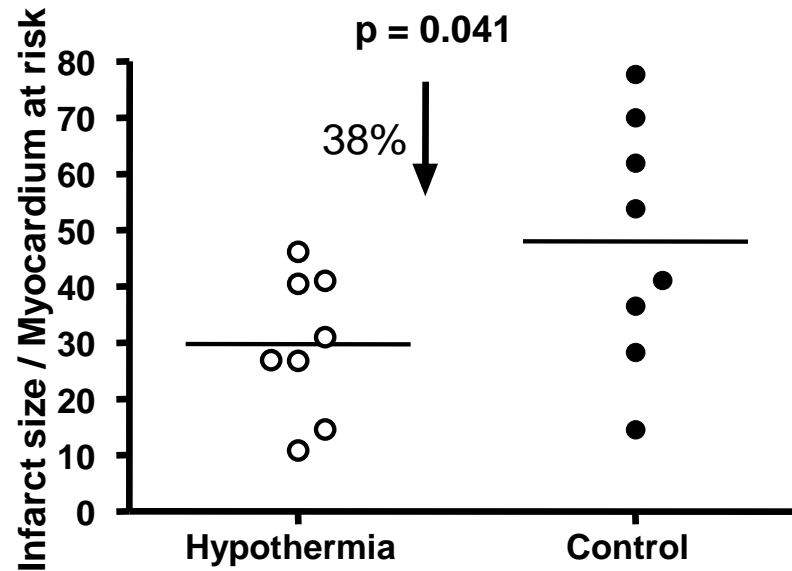


Safety

| Variable | Hypothermia (n=9) | Control (n=9) |
|------------------|-------------------|---------------|
| 30 day mortality | 0 | 0 |
| Re-infarction | 0 | 0 |
| CABG | 0 | 0 |
| 30 day MACE | 0 | 0 |
| Heart failure | 0 | 3 |
| VT/VF | 0 | 2 |
| Stroke | 0 | 0 |
| Infection | 3 | 0 |
| Hematoma | 0 | 0 |
| Bradycardia | 0 | 0 |

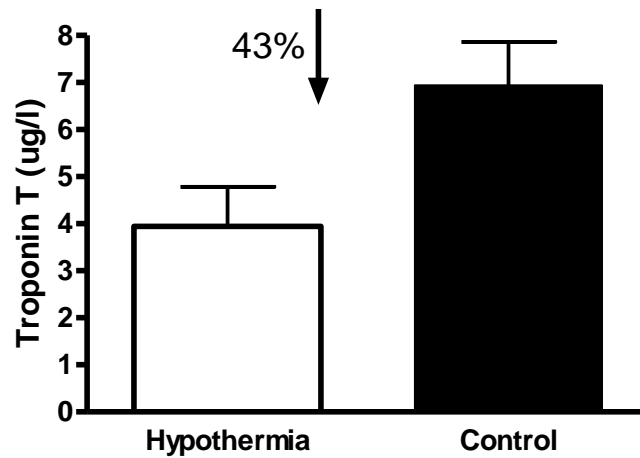


Infarktstorlek % MaR

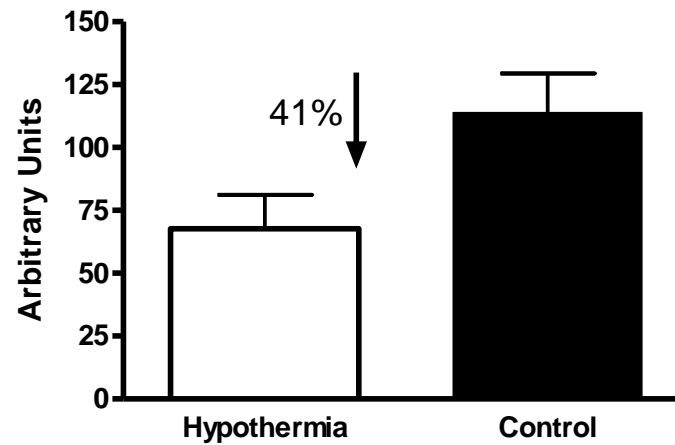


Troponin T

Peak TnT, P=0.01



AUC TnT, P=0.03



Slutsatser RAPID-MI-ICE

Kombinationen med kall koksalt och kylkateter hos vakna patienter med akut hjärtinfarkt:

Alla patienter når temp $<35^{\circ}\text{C}$, innan reperfusion

Ingen signifikant fördröjning av reperfusion (3 min)

Inga allvarliga komplikationer till följd av kylbehandlingen

Patienterna tolererade behandlingen väl

Signifikant minskning av hjärtinfarktstorlek

Signifikant minskning av Troponin T



CHILL-MI

Randomiserad multi-center studie

8-10 centra i Europa

120 patienter

Planerad start ~ våren 2011



